



(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
17.01.2001 Bulletin 2001/03

(51) Int Cl.7: **A61K 7/48, A61K 7/06**

(21) Numéro de dépôt: **00401743.0**

(22) Date de dépôt: **19.06.2000**

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: **16.07.1999 FR 9909269**

(71) Demandeur: **L'OREAL**
75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• **Dalko, Maria**
91190 Gif-sur-Yvette (FR)

• **Galey, Jean-Baptiste**
93600 Aulnay-Sous-Bois (FR)
• **Bernard, Bruno**
92200 Neuilly-sur-Seine (FR)

(74) Mandataire: **Galup, Cédric Olivier Nicolas**
L'OREAL
Département Propriété Industrielle
6, rue Bertrand Sincholle
92585 Clichy Cedex (FR)

(54) **Utilisation de l'acide 4,6-dimethoxy-indole 2-carboxylique ou de ses dérivés pour le traitement de la séborrhée**

(57) L'invention concerne l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'une quantité efficace d'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-car-

boxylique ou de ses dérivés, le composé ou la composition étant destinés à traiter la séborrhée et les dermatoses qui lui sont associées, notamment l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons.

Description

[0001] L'invention concerne l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'une quantité efficace d'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique ou de ses dérivés, le composé ou la composition étant destinés à traiter la séborrhée et les dermatoses qui lui sont associées, notamment l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons.

[0002] La séborrhée ou hypersécrétion sébacée est à l'origine des troubles cutanés que sont la peau grasse et le cuir chevelu gras, désordres esthétiques qui peuvent devenir le lit d'affections dermatologiques comme l'acné, la dermatite séborrhéique, les points noirs ou encore les comédons.

[0003] L'acné est l'une des maladies affectant le plus souvent, et à des degrés divers, la population juvénile entre 15 et 30 ans. L'acné est essentiellement la conséquence de deux phénomènes intriqués : l'hypersécrétion sébacée et la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé, dont les conséquences sont l'obstruction du follicule pilosébacé et la formation de lésions rétentionnelles ou comédons. Les comédons, par suite de la prolifération microbienne, peuvent évoluer en lésions inflammatoires, papules et pustules.

[0004] La dermatite séborrhéique est associée à la prolifération de levures du genre *Pityrosporum* sur le substrat que constitue pour elles le sébum.

[0005] Dans le cas de l'acné comme dans celui de la dermatite séborrhéique, la régulation du flux sébacé supprime la cause initiale, c'est-à-dire la présence excessive de sébum, et traite par voie de conséquence la dermatose.

[0006] C'est ce que l'on observe avec l'isotrétinoïne dont l'administration par voie orale induit un assèchement des follicules sébacés et conduit à la disparition des symptômes.

[0007] Mais l'utilisation de l'isotrétinoïne n'est pas dénuée d'effets secondaires sérieux et reste de ce fait réservée au traitement des acnés sévères, invalidantes. Les traitements de la séborrhée par voie topique se sont avérés jusqu'à présent peu efficaces et on pallie fréquemment ce manque d'efficacité par des traitements par voie systémique, notamment avec l'isotrétinoïne ou des anti-androgènes.

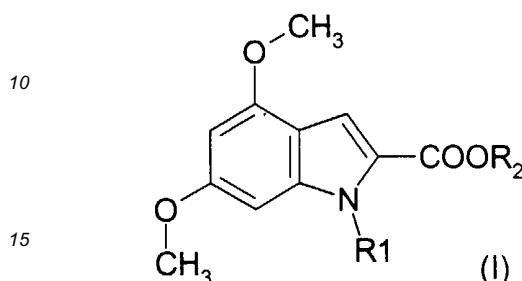
[0008] On constate donc que subsiste le besoin d'actifs topiques ayant un effet sur l'hypersécrétion sébacée et par voie de conséquence sur les dermatoses qui lui sont associées.

[0009] C'est ce qu'apporte la présente invention.

[0010] La demanderesse a de manière surprenante et inattendue découvert que l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique ou ses dérivés présentent des propriétés anti-séborrhéiques et peuvent donc être utilisés dans une composition en tant qu'actif pour lutter contre la séborrhée de la peau ou du cuir chevelu, et contre les dermatoses qui peuvent en découler comme l'acné, la dermatite séborrhéique, les points noirs et/ou les comé-

dons.

[0011] Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I):



dans laquelle

20 R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène,
ou un radical alkyle en C₁-C₆, éventuellement substitué par un radical -OH, -NHR₃, -SH, -COOH ou -COOR₃, dans lesquels R₃ représente un radical alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié,
ou un radical aralkyle en C₇ - C₁₂,
ou un radical -CHR₄R₅, dans lequel R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;

35 ses formes acylées ou encore ses sels physiologiquement acceptables pris seuls ou en mélange en toutes proportions ;

ledit composé et/ou lesdites compositions étant destinés à traiter la séborrhée de la peau et/ou du cuir chevelu, et/ou les dermatoses associées à la séborrhée.

40 [0012] La dermatose associée à la séborrhée peut notamment être l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons.

45 [0013] Ces composés présentent des activités remarquables qui justifient leur utilisation comme principe actif pour traiter la séborrhée de la peau et/ou du cuir chevelu, et les dermatoses associées à la séborrhée comme l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons, et ceci à titre préventif et/ou curatif.

50 [0014] A la connaissance de la demanderesse, il n'a jamais été proposé dans l'art antérieur l'utilisation de tels composés pour traiter la séborrhée de la peau et/ou du cuir chevelu, et les dermatoses associées à la séborrhée comme l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons.

55 [0015] Par hétérocycle, on entend de préférence selon l'invention un cycle incluant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et particulièrement la pyridine, l'imidazole, le tétrahydrofurane ou

le furanne. Un hétérocycle particulièrement préféré selon l'invention est la pyridine.

[0016] Par radical alkyle en C_1 - C_4 on entend selon l'invention les radicaux acycliques provenant de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène dans la molécule d'un hydrocarbure, linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 4 atomes de carbone et en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertio-butyle.

[0017] Par radical aralkyle en C_7 - C_{12} , on entend de préférence selon l'invention les radicaux alkyles-aryles ayant de 7 à 12 atomes de carbone, définition dans laquelle le terme aryle s'entend comme un cycle aromatique ayant 5 ou 6 atomes de carbone ou un hétérocycle aromatique ayant 5 ou 6 atomes. Préférentiellement selon l'invention, le radical aralkyle est en C_7 - C_{10} . Un radical aralkyle particulièrement préféré selon l'invention est le radical benzyle.

[0018] Par un radical phényle éventuellement substitué, on entend de préférence selon l'invention le radical phényle éventuellement substitué par un groupement cyano (-CN), un groupement trifluorométhyle (-CF₃), un radical méthoxy (-O-CH₃) ou un atome d'halogène. L'atome d'halogène peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor, l'iode. Un radical phényle substitué particulièrement préféré selon l'invention est le radical phényle substitué par un groupement trifluorométhyle (-CF₃).

[0019] Selon une forme de réalisation préférée de l'invention R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou bien éthyle.

[0020] Selon une autre forme de réalisation préférée de l'invention R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

[0021] Selon une forme de réalisation très préférée de l'invention, R_1 et R_2 sont un atome d'hydrogène.

[0022] On peut citer comme composés de formule (I):

l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique

l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylate de méthyle

l'acide N-méthyl-4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique

l'acide N-méthyl-4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylate de méthyle

l'acide N-éthyl-4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique.

[0023] Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique

[0024] Selon l'invention, les composés peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

[0025] La quantité efficace de composé à utiliser correspond bien entendu à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré. L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé et de la personne ainsi traitée.

Pour donner un ordre de grandeur, dans les compositions selon l'invention le composé représente présent à une concentration comprise entre 0,001% et 20% en poids par rapport au poids total de la composition et de préférence comprise entre 0,1% et 5%.

[0026] Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être utilisés dans des compositions à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement selon l'invention, les composés de formule (I) sont utilisés dans des compositions à usage cosmétique

[0027] Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes appropriées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou huileux, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), de suspensions ou d'émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème, gel, de microémulsions, ou encore de microcapsules, de microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles bien connues de l'homme de l'art du domaine.

[0028] Les compositions de l'invention peuvent comprendre les adjuvants classiquement mis en oeuvre dans les domaines considérés comme les corps gras, les solvants organiques, les épaississants, les adoucissants, les antioxydants, les opacifiants, les stabilisants, les agents anti-mousse, les parfums, les émulsionnants ioniques ou non, les charges, les séquestrants, les colorants ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique.

[0029] Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5-à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou dermatologique. L'émulsionnant et éventuellement le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

[0030] Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide de beurre de karité), les huiles animales, les huiles de synthèse (huile de purcellin, polyisobutène hydrogénée), les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras, des cires.

[0031] Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyol, tels que les esters gras de sorbitol,

comme le tristéarate de sorbitan vendu sous la dénomination de Span 65 par la société ICI, ou aussi les esters gras de glycérol tels que le monostéarate de glycérol, ou encore les esters de PEG tels que le stéarate de PEG-40 vendu sous la dénomination de Myrj 52 par la société ICI. Il peut s'agir aussi d'émulsionnants siliconés tels que le cétyl diméthicone copolyol vendu sous la dénomination d'Abil EM90 par la société Goldschmidt.

[0032] Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les poly(méth)acrylates de glycérile tels que le produit vendu sous la dénomination de Norgel par la société Guardian, les polyacrylamides et notamment le mélange de polyacrylamide, C13-14-Isoparaffine et Laureth-7, vendu sous la dénomination de Sepigel 305 par la société Seppic, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

[0033] Les compositions de l'invention peuvent comprendre aussi des actifs, hydrophiles ou lipophiles, et notamment les actifs susceptibles de compléter l'effet de l'acide ascorbique dans le traitement de la séborrhée et des dermatoses associées, et notamment de l'acné. Il peut s'agir par exemple d'agents anti-inflammatoires tels que le peroxyde de benzoyle, d'antibiotiques, d'agents antiseptiques tels que l'octopirox ou d'actifs kératolytiques tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les alpha-hydroxyacides, l'acide rétinol et ses dérivés, le rétinol et ses dérivés.

[0034] Par ailleurs, comme actifs hydrophiles, on peut utiliser par exemple les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols (glycérine, propylène glycol), l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon, les extraits bactériens ou végétaux, notamment d'Aloe Vera, les agents hydratants.

[0035] Comme actifs lipophiles, on peut utiliser par exemple le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

[0036] La présente invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique de la séborrhée et des dermatoses associées à la séborrhée, comme par exemple l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons, consistant à appliquer sur la peau et/ou le cuir chevelu, une composition comprenant une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I), à laisser celle-ci en contact avec la peau et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

[0037] Préférentiellement, le procédé de traitement cosmétique de l'invention vise à traiter l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons.

[0038] Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique de la peau en lui don-

nant un aspect amélioré.

[0039] On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

Exemples de compositions selon l'invention :

[0040] Ces compositions sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées en cosmétique ou en pharmacie.

Gel niosomé :

[0041]

- Chimexane NS® 1,80 g
- Stéaroylglutamate monosodique 0,20 g
- acide 4,6-diméthoxy-indole-2-carboxylique 1,00 g
- Carbomer 0,20 g
- Triéthanolamine qspH = 7
- Conservateurs qs
- Parfums qs
- Eau déminéralisée qsp 100,00 g

[0042] On applique ce gel sur la peau, une à deux fois par jour.

Lotion niosomée :

[0043]

- Chimexane NL® 0,475 g
- Cholestérol 0,475 g
- Stéaroylglutamate monosodique 0,050 g
- acide 4,6-diméthoxy-indole-2-carboxylique 2,000 g
- Conservateurs qs
- Colorants qs
- Parfum qs
- Eau déminéralisée qsp 100,000 g

[0044] On applique cette lotion sur la peau, une à deux fois par jour.

lotion:

[0045]

- acide 4,6-diméthoxy-indole-2-carboxylique 2,00 g
- Dowanol PM®** 20,00 g
- Klucel G®* 3,00 g
- Alcool éthylique 40,00 g
- Eau qsp 100,00 g

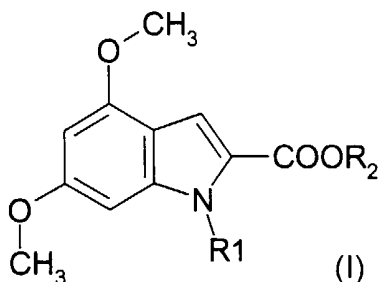
** : Monométhyléther de propylèneglycol vendu par la société Dow Chemical

* : Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules

[0046] On applique 1 ml de cette lotion sur la peau, à la fréquence de une à deux fois par jour.

Revendications

- Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I):



dans laquelle

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène,

ou un radical alkyle en C_1-C_6 , éventuellement substitué par un radical $-OH$, $-NHR_3$, $-SH$, $-COOH$ ou $-COOR_3$, dans lesquels R_3 représente un radical alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,

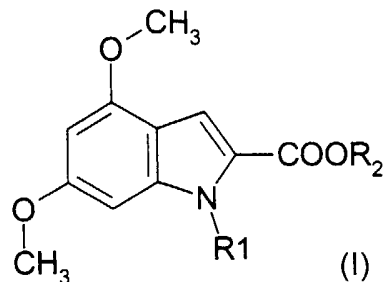
ou un radical aralkyle en $C_7 - C_{12}$,

ou un radical $-CHR_4R_5$, dans lequel R_4 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;

ses formes acylées ou encore ses sels physiologiquement acceptables pris seuls ou en mélange en toutes proportions ;

ledit composé et/ou lesdites compositions étant destinés à traiter la séborrhée de la peau et/ou du cuir chevelu.

- Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène,

ou un radical alkyle en C_1-C_6 , éventuellement substitué par un radical $-OH$, $-NHR_3$, $-SH$, $-COOH$ ou $-COOR_3$, dans lesquels R_3 représente un radical alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,

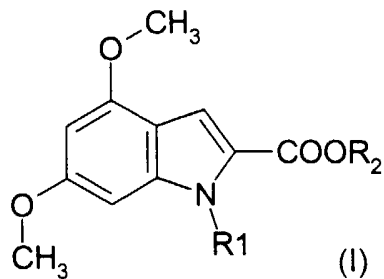
ou un radical aralkyle en $C_7 - C_{12}$,

ou un radical $-CHR_4R_5$, dans lequel R_4 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;

ses formes acylées ou encore ses sels physiologiquement acceptables pris seuls ou en mélange en toutes proportions ;

ledit composé et/ou lesdites compositions étant destinés à traiter les dermatoses associées à la séborrhée.

- Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène,

ou un radical alkyle en C_1-C_6 , éventuellement

- substitué par un radical -OH, -NHR₃, -SH, -COOH ou -COOR₃, dans lesquels R₃ représente un radical alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié,
ou un radical aralkyle en C₇ - C₁₂ ,
ou un radical -CHR₄R₅, dans lequel R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;
- ses formes acylées ou encore ses sels physiologiquement acceptables pris seuls ou en mélange en toutes proportions ;
ledit composé et/ou lesdites compositions étant destinés à traiter l'acné et/ou les points noirs et/ou les comédons.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que R₁ est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou bien éthyle.
5. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que R₁ est un atome d'hydrogène.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.
7. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que R₂ est un atome d'hydrogène.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le composé est choisi parmi
- l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique
l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylate de méthyle
l'acide N-méthyl-4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique
l'acide N-méthyl-4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylate de méthyle
l'acide N-éthyl-4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique.
9. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le composé est l'acide 4,6-diméthoxy-indole 2-carboxylique.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le composé présent est utilisé à une concentration comprise entre 0,001% et 20%, en poids par rapport au poids total de la composition.
11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le composé présent est utilisé à une concentration comprise entre 0,1% et 5%, en poids par rapport au poids total de la composition.
12. Procédé de traitement cosmétique de la séborrhée et/ou des dermatoses associées à la séborrhée, consistant à appliquer sur la peau et/ou le cuir chevelu, une composition comprenant une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, à laisser celle-ci en contact avec la peau et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.
13. Procédé de traitement cosmétique de l'acné, consistant à appliquer sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, à laisser celle-ci en contact avec la peau, et éventuellement à rincer.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 00 40 1743

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A	WO 99 12905 A (L'OREAL) 18 mars 1999 (1999-03-18) * le document en entier * ----	1-13	A61K7/48 A61K7/06
A	WO 99 07351 A (ZENECA LIMITED) 18 février 1999 (1999-02-18) * le document en entier * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 27 octobre 2000	Examineur Fischer, J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 00 40 1743

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

27-10-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9912905 A	18-03-1999	FR 2768146 A	12-03-1999
		AU 9079198 A	29-03-1999
		EP 0964852 A	22-12-1999
		JP 2000508352 T	04-07-2000
WO 9907351 A	18-02-1999	AU 8638198 A	01-03-1999
		BR 9811818 A	15-08-2000
		CN 1265591 T	06-09-2000
		EP 1003504 A	31-05-2000
		NO 20000573 A	04-02-2000
		ZA 9807090 A	08-02-1999

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82